

На правах рукописи

ФИЦЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**СИНТЕЗ α -АМИНОФОСФОНАТОВ И ИХ СПОСОБНОСТЬ
К МОЛЕКУЛЯРНОМУ РАСПОЗНАВАНИЮ ДИ- И α -ГИДРОКСИКАРБОНОВЫХ
КИСЛОТ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2004

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанского государственного университета им. В. И. Ульянова-Ленина» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель:

кандидат химических наук, доцент

Стойков Иван Иванович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,

чл.-корр. РАН, профессор

Нифантьев Эдуард Евгеньевич

кандидат химических наук, доцент

Курамшин Аркадий Искандерович

Защита состоится «23» декабря 2004 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета К 212.081.04 в Казанском государственном университете им. В. И. Ульянова-Ленина по адресу 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А.М.Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И.Лобачевского Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат разослан «___» ноября 2004 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета К 212.081.04

кандидат химических наук, доцент

Шайдарова Л. Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ^{*)}

Актуальность работы. Одним из бурно развивающихся направлений органической химии является создание относительно небольших синтетических рецепторных молекул, способных к высокоселективному связыванию определенного типа субстратов. Межмолекулярные взаимодействия лежат в основе процессов специфического распознавания, превращений, транспорта и регуляции, существующих в биологических системах. В последнее время принципы, лежащие в основе молекулярного распознавания, интенсивно используются при создании различных искусственных систем.

Проницаемость и селективность искусственных мембран может быть достигнута за счет введения в нее липофильных молекул-переносчиков (или синтетических рецепторов), способных образовывать комплексы с транспортируемым веществом. Задача целенаправленного синтеза таких соединений, обладающих требуемым набором физико-химических свойств, является актуальной для развития данной области. В связи с этим изучение и установление закономерностей влияния структуры переносчика на эффективность транспорта субстратов имеет принципиальное значение для моделирования и создания новых селективных рецепторных структур. Дизайн высокоселективных синтетических комплексообразователей неразрывно связан со способностью соединений как к молекулярному распознаванию, так и к хранению и передаче информации на молекулярном уровне.

В качестве объектов изучения мы остановили свой выбор на таких органических соединениях, как α -гидрокси- и дикарбоновые кислоты, представляющих как теоретический, так и практический интерес, вызванный их биологической значимостью. Так, например, для успешного лечения некоторых заболеваний, связанных с дефектами ферментных систем, необходимо раннее селективное определение концентрации ряда дикарбоновых и α -гидроксикарбоновых кислот в различных биологических жидкостях.

Дизайн молекул-переносчиков биологически значимых полифункциональных субстратов, таких как пептиды, нуклеозиды, дикарбоновые, α -гидрокси- и α -аминокислоты, направлен на создание структур, отвечающих ряду требований. Во-первых, соединение должно обладать несколькими комплементарными молекуле субстрата центрами координации и, во-вторых, быть в целом достаточно липофильным. И, наконец, необходим компромисс между устойчивостью образующегося в мембранной фазе комплекса и высокой скоростью ионного обмена на границе раздела фаз.

^{*)} Научным консультантом работы является зав. кафедрой органической химии Казанского государственного университета, д.х.н., проф., чл.-корр. РАН Антипин Игорь Сергеевич.

Сочетание в единой молекулярной структуре нескольких функциональных групп, способных к комплексообразованию, варьирование липофильности и стерического экранирования центров связывания переносчика с субстратом посредством введения различных алкильных или арильных фрагментов открывают путь к синтезу нового поколения рецепторов, способных к распознаванию органических кислот. Наиболее привлекательными с этой точки зрения являются α -аминофосфонаты, благодаря наличию в них нескольких центров связывания: протонодонорного (NH) и двух протонакцепторных (P=O и НЭП атома азота), способных образовывать водородные связи с гидроксильной и карбоксильной группами субстратов.

Цель работы заключалась в синтезе ряда липофильных ациклических α -аминофосфонатов, различающихся природой фрагментов у центрального атома углерода и гидрофобными алкоксильными радикалами у атома фосфора; в разработке подходов к получению гидрофосфорильных производных на основе каликс[n]аренов; в изучении кинетики массопереноса α -гидрокси- и дикарбоновых кислот посредством α -аминофосфонатов через жидкие импрегнированные мембраны; в исследовании взаимосвязи структуры молекулы-переносчика со скоростью мембранного транспорта субстрата; в определении субстратной селективности.

Новизна и научная значимость работы. Синтезирован ряд новых α -аминофосфонатов с различными фрагментами у α -углеродного атома и с гидрофобными циклическими и ациклическими алкоксильными заместителями у атома фосфора, которые были исследованы в качестве переносчиков α -гидрокси- и дикарбоновых кислот через жидкие липофильные мембраны. Впервые показано, что α -аминофосфонаты являются эффективными и селективными переносчиками дикарбоновых кислот через липофильные импрегнированные жидкие мембраны. Впервые показано, что изученные α -аминофосфонаты распознают щавелевую кислоту в ряду близких по структуре субстратов. Предложен новый способ синтеза гидрофосфорильных производных бисфенолов. Синтезированы новые фосфорсодержащие тиакаликс[4]арен, каликс[4]арены и каликс[6]арен. Впервые разработан способ синтеза циклических гидрофосфорильных соединений на основе каликс[4]аренов с атомом фосфора, связанным непосредственно с каликсареновой платформой, в конформации *уплощенный 1,2-альтернат*, нетипичной для “классического” каликс[4]арена.

Практическая значимость работы. Синтезирован ряд новых экстракционных реагентов, среди которых найдены эффективные и селективные переносчики α -гидрокси- и дикарбоновых кислот. Получены экспериментальные данные по транспорту изучаемых субстратов, показывающие возможность разделения смесей дикарбоновых кислот. Впервые получены гидрофосфорильные соединения на основе каликс[4]аренов и изучены их

химические свойства. Синтезирован ряд новых фосфорорганических производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена и *n*-трет-бутилтиакаликс[6]арена, проявивших туберкуло-статическую активность.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Способ синтеза циклических гидрофосфорильных соединений на основе каликс[4]аренов с атомом фосфора, непосредственно связанным с каликсареновой платформой, в конформации *1,2-альтернат*.
- Синтез ациклического гидрофосфорильного соединения на основе бисфенола с мостиковым атомом серы.
- Синтез ряда новых α -аминофосфонатов с различными фрагментами у α -углеродного атома и с гидрофобными циклическими и ациклическими алкоксильными заместителями у атома фосфора.
- Применение полученных α -аминофосфонатов в качестве переносчиков α -гидрокси- и дикарбоновых кислот через жидкие липофильные мембраны.
- Закономерности, связывающие структурные факторы α -аминофосфонатов со скоростью индуцированного ими мембранного транспорта ди- и α -гидроксикарбоновых кислот.
- Новый способ синтеза 1,3-дизамещенного 2-гидроксиэтильными фрагментами *n*-трет-бутилкаликс[4]арена.
- Новый одностадийный способ синтеза циклических гидрофосфорильных производных бисфенолов по реакции с этиленхлорфосфитом.
- Синтез новых фосфорилированных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов и *n*-трет-бутилкаликс[6]арена.

Апробация работы. Результаты исследований докладывались на XIV международной конференции по химии фосфора – “XIVth-ICPC” (Цинциннати, Огайо, USA, 1998); V Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2002); втором международном симпозиуме “Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures” (Казань, 2002); III Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра КГУ “Материалы и технологии XXI века” (Казань 2003); XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань 2003); на итоговой научной конференции Казанского государственного университета (Казань, 2003); на итоговой научной конференции Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН (Казань, 2003 – 2 премия), IV Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2003 – 1 премия), Международной конференции, посвященной 50-летию института элементоорганических соединений им. Н. А. Несмеянова, “Modern trends in organoelement and

polymer chemistry” (Москва, 2004).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи и 8 тезисов докладов.

Объём и структура работы. Диссертационная работа изложена на 148 страницах машинописного текста, включает 31 рисунок и 20 таблиц. Состоит из введения, трех глав, выводов и списка использованных библиографических источников, включающего 147 ссылок на отечественные и зарубежные работы.

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова Казанского государственного университета, является частью исследований по основному научному направлению “Строение и реакционная способность органических, элементоорганических и координационных соединений” и проведена в соответствии с госбюджетной темой Минобрнауки РФ “Теоретическое и экспериментальное исследование термодинамики меж- и внутримолекулярных взаимодействий и взаимосвязи с реакционной способностью органических соединений в термических реакциях” (рег. № 01.2.00 308752). Исследования проводились при поддержке грантов РФФИ № 98-03-04105 “Новые супрамолекулярные структуры на основе фосфорилированных макроциклов” (1998-2000) и № 03-03-96185 “Молекулярный дизайн новых рецепторов и молекул-переносчиков на основе каликсаренов для распознавания органических кислот” (2003-2005).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснованы актуальность темы диссертационной работы, выбор объектов исследования и сформулированы цели работы.

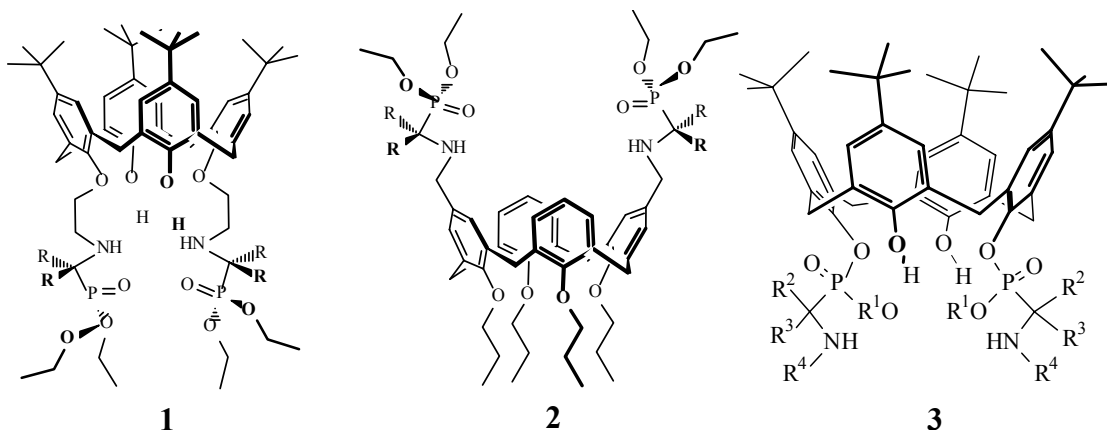
В первой главе (литературном обзоре) представлен обзор современного состояния исследований по молекулярному распознаванию органических кислот и карбоксилат-анионов синтетическими рецепторами.

Фосфорилирование каликсаренов, синтез ациклических α -аминофосфонатов, изучение закономерностей молекулярного распознавания ими α -гидрокси- и дикарбоновых кислот методом мембранной экстракции.

В последнее время все чаще при создании высокоселективных рецепторов, экстрагентов или катализаторов используются каликсарены. Обычно за счет функционализации фенольных групп ароматических колец и мостиковых фрагментов с помощью соответствующих органических или элементоорганических фрагментов достигается многократное увеличение рецепторной способности макроцикла.

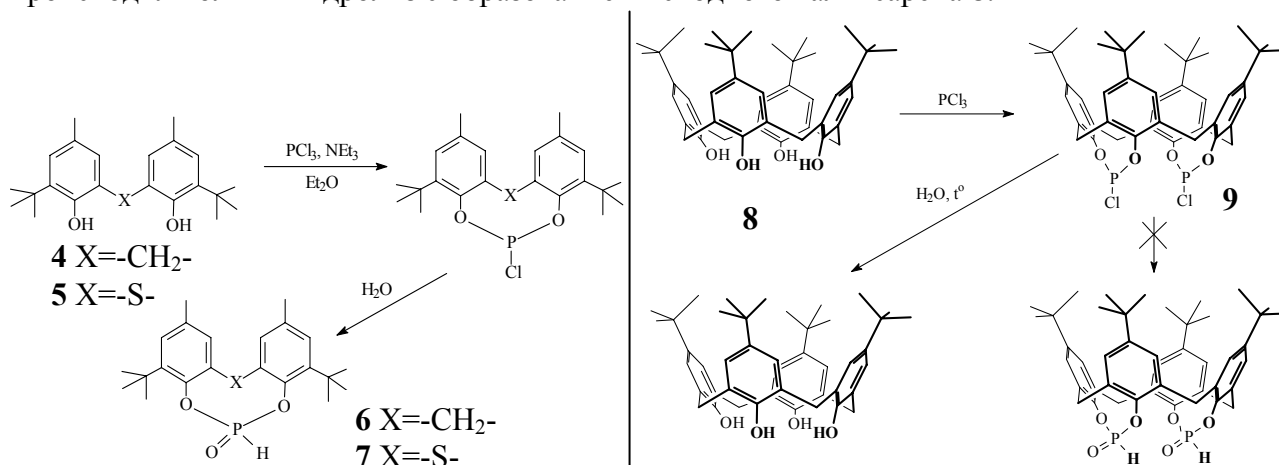
Ранее введением двух α -аминофосфонатных фрагментов в 1,3-положения верхнего или нижнего обода каликс[4]ареновой платформы были получены синтетические рецепторы

1 и **2**, показавшие способность переносить ароматические α -аминокислоты через жидкие липофильные мембраны.



Интерес представляло изучение в качестве переносчиков новых α -аминофосфонатов на основе каликсаренов **3**, в которых α -аминофосфонатный фрагмент соединен с макроциклической платформой через атом фосфора, а не азота, как в соединениях **1** и **2**. С этой целью нами было предложено синтезировать гидрофосфорильные соединения на основе каликс[*n*]аренов для дальнейшего получения на их основе соединений **3** по реакции Кабачника-Филдса или Пудовика.

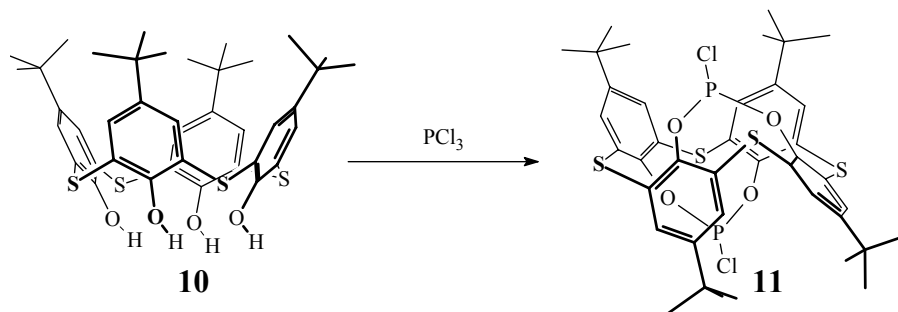
Анализ литературных данных показывает, что из бисфенолов **4**, **5**, которые можно рассматривать как модельные соединения каликсаренов, могут быть получены циклические фосфиты **6**, **7** в две стадии: взаимодействием с PCl_3 в присутствии основания – триэтиламина и диэтилового эфира – и последующим гидролизом образовавшегося хлорфосфита следовыми количествами воды. Эту схему не удалось реализовать в случае каликс[4]аренов. При пониженной температуре циклический бисхлорфосфит **9** не превращался в гидрофосфорильное соединение. А в более жестких условиях, при повышенной температуре или при использовании более полярных органических растворителей, таких как метанол, происходил полный гидролиз с образованием исходного каликсарена **8**.



Данные о получении гидрофосфорильных соединений на тиакаликсареновой платформе в литературе отсутствовали. В связи с этим нами было изучено взаимодействие

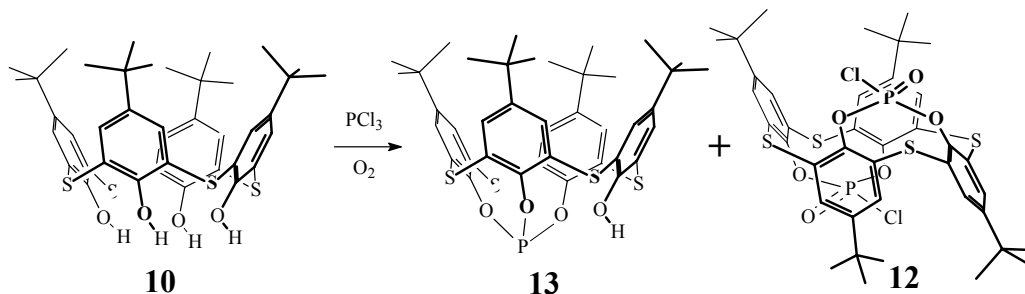
PCl_3 с *n*-трет-бутилтиакаликс[4]ареном **10**.

Реакция при комнатной температуре в толуоле в присутствии триэтиламина привела к единственному продукту **11**. В спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси наблюдался один сигнал при 170.2 м.д.



Однако при разработке реакционной смеси количественно был выделен исходный *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арен **10**. Очевидно, что в процессе отделения гидрохлорида триэтиламина фильтрацией реакционной смеси под действием влаги воздуха происходил полный гидролиз соединения **11**. Повышенная реакционная способность продукта **11** может быть связана с отмеченным в литературе влиянием атома серы в диоксафосфоциновом цикле вследствие донорно-акцепторного взаимодействия фосфор-сера.

Для предотвращения гидролиза образующегося в реакции хлорфосфита **11** нами было осуществлено взаимодействие *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **10** с PCl_3 в отсутствие триэтиламина. При проведении реакции *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с избытком PCl_3 в *n*-бромтолуоле в отсутствие основания при повышенной температуре (150 °C) были выделены два продукта: циклический хлорфосфат **12** и полный фосфит **13**, которые по данным ЯМР ^1H спектроскопии находятся соответственно в конформациях *1,2-альтернат* и *конус*. Наличие не двух, как в бисфеноле, а четырех близкорасположенных гидроксильных групп в макроцикле **10** приводит к тому, что наряду с хлорфосфитом возможно образование полного фосфита **13**.



Оба соединения были охарактеризованы методами ЯМР ^1H и ^{31}P спектроскопии и масс-спектрометрии. Для соединения **12** были получены также данные рентгеноструктурного исследования (рис.1). По-видимому, первоначально образующийся хлорфосфит **11**

окисляется кислородом воздуха, содержащимся в исходных реагентах или растворителе, до хлорфосфата **12**.

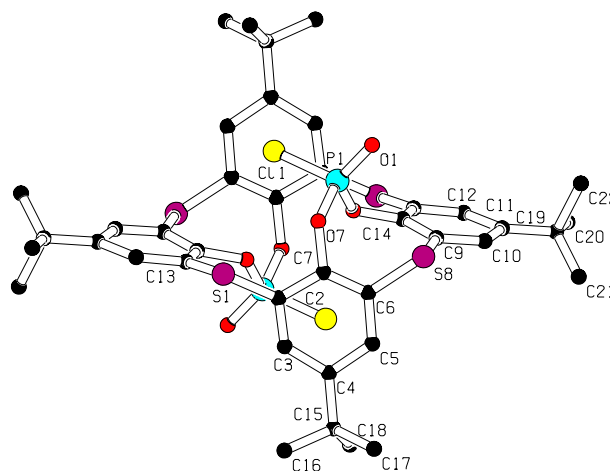
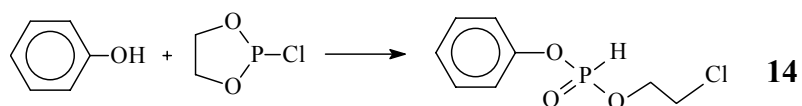


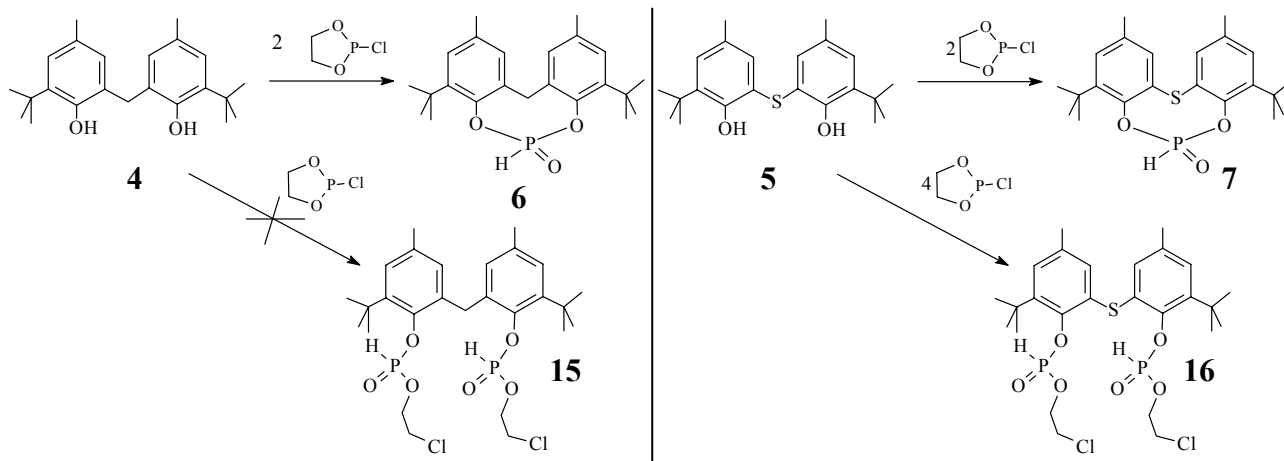
Рис.1. Геометрия соединения **12** в кристалле.

Таким образом, изучение фосфорилирования треххлористым фосфором *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена показало, что образующиеся фосфорорганические производные на основе тиакаликс[4]арена со связями P-Cl являются более реакционноспособными, чем соответствующие производные бисфенола **5**.

Нас заинтересовал другой известный способ получения гидрофосфорильных соединений по реакции фенола с этиленхлорфосфитом (ЭХФ).

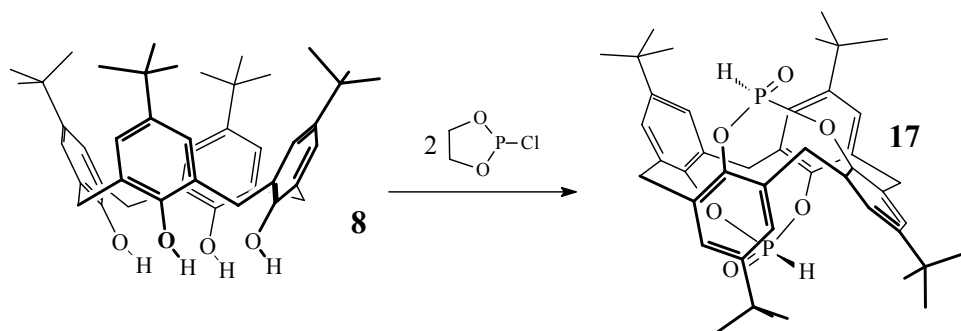


В литературе отсутствуют данные о взаимодействии этиленхлорфосфита с бис- и олигофенолами. В связи с этим первоначально нами было изучено взаимодействие этого фосфорилирующего реагента с модельными бисфенолами **4** и **5**. Изучение взаимодействия бисфенола **4**, содержащего метиленовый мостик, с ЭХФ в различных соотношениях показало, что вместо ожидаемого бисфосфорилированного продукта **15** количественно был выделен циклический фосфит **6**. Можно предположить, что образование соединения **6** происходит в результате внутримолекулярной переэтерификации соседней гидроксильной группы в первоначально образующемся монофосфорилированном производном. Очевидно, расстояние между двумя гидроксильными группами оптимально для образования диоксифосфицинового цикла, а для вхождения второго фосфорорганического фрагмента возникают серьезные стерические препятствия.



В случае бисфенола **5** с мостиковым атомом серы при различных соотношениях реагентов было выделено два продукта **7** и **16**. При соотношении реагентов 1:2 образуется циклический фосфит **7** (84%), а при четырехкратном избытке фосфорилирующего реагента было получено бисфосфорилированное производное **16** (68%). Замена метиленового мостика в бисфеноле **4** на атом серы приводит к увеличению расстояния между двумя гидроксильными группами, и, следовательно, к уменьшению стерических препятствий для вхождения второго гидрофосфорильного заместителя. Это было подтверждено данными молекулярного моделирования.

Далее было изучено взаимодействие ЭХФ с *n*-трет-бутилкаликс[4]ареном **8** в аналогичных условиях при соотношении реагентов 1:2. При проведении реакции в течение 6 часов с выходом 100 % было выделено высокоплавкое кристаллическое вещество. На основе спектральных данных (ЯМР ^1H , ^{31}P , ИК – спектроскопии и масс-спектрометрии) нами был сделан вывод об образовании циклического гидрофосфорильного соединения **17**. Пространственная структура в кристаллическом состоянии продукта **17** была также подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис.2).



Реакция *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **8** с десятикратным избытком фосфорилирующего реагента, также как и в случае модельного бисфенола **4**, не привела к образованию иных продуктов.

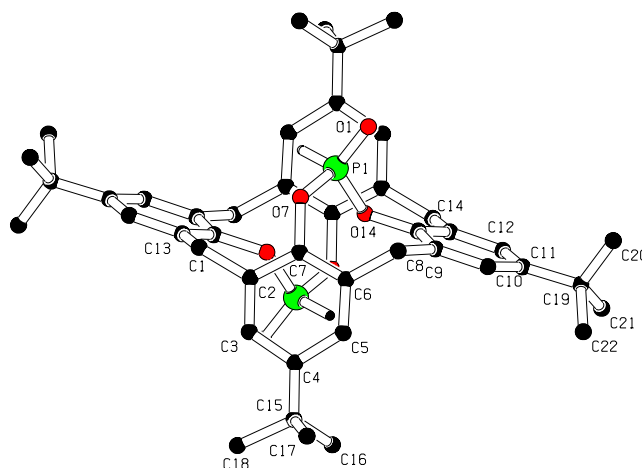
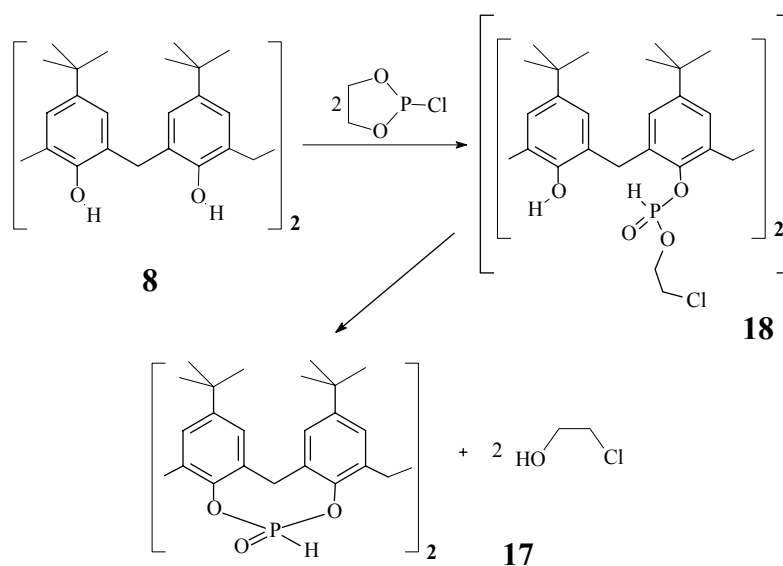
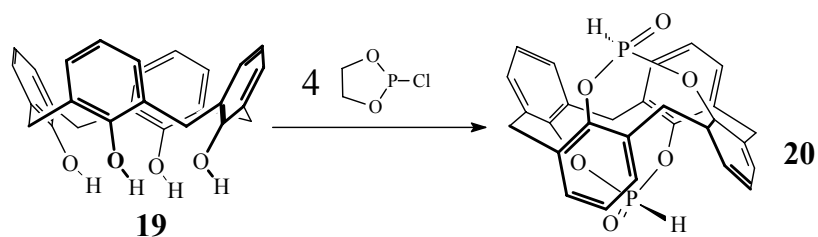


Рис.2. Геометрия соединения **17** в кристалле.

По-видимому, образование продукта **17** идет через производное каликсарена с ациклическими фосфорсодержащими заместителями **18** с последующей внутримолекулярной переэтерификацией свободной соседней фенольной группой каликс[4]арена с образованием продукта **17** и выделением молекулы β -хлорэтанола. Для подтверждения того, что реакция протекает по этой схеме, реакционная смесь после проведения взаимодействия в соотношении реагентов 1:2 была изучена методом хромато-масс-спектрометрии. Анализ хроматограммы показал наличие в реакционной смеси β -хлорэтанола в количестве, двукратно превышающем количество исходного каликсарена. Эти данные также говорят в пользу предполагаемой схемы.

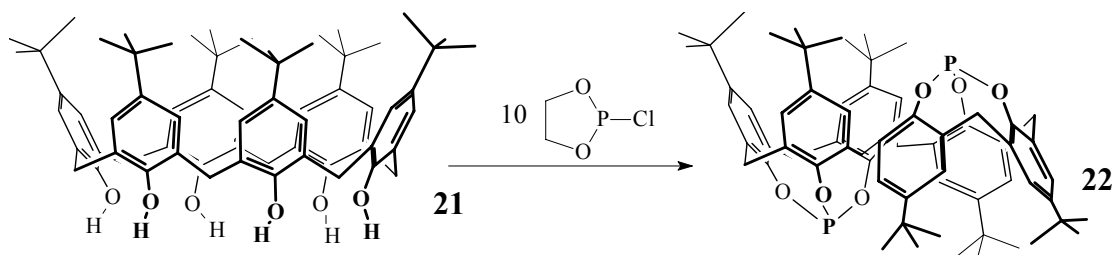


Циклическое гидрофосфорильное соединение **20** с выходом 62% было получено на основе каликс[4]арена **19** при проведении реакции с соотношением реагентов 1:4.

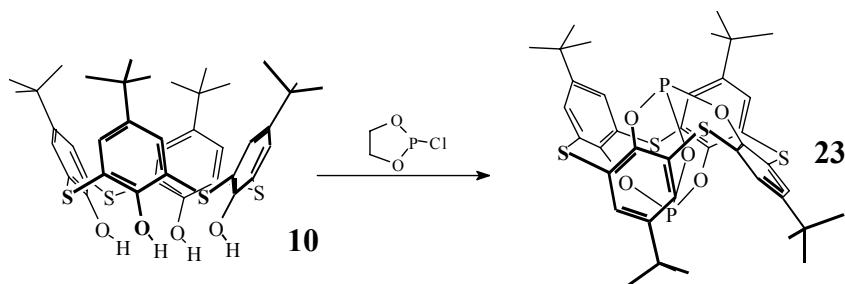


Как оказалось, отсутствие объемных *n*-*tert*-бутильных групп в верхнем ободе каликсареновой платформы, а также высокотемпературный режим проведения реакции привели к уменьшению пространственной предорганизованности структуры для взаимодействия с этиленхлорфосфитом вследствие увеличения конформационной лабильности макроцикла. Это привело к понижению выхода продукта по сравнению с каликс[4]ареном **17**.

Развивая эту идею, нами были изучены реакции этиленхлорфосфита с конформационно более подвижными *n*-*tert*-бутилкаликс[6]ареном и *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]ареном. Оказалось, что в случае *n*-*tert*-бутилкаликс[6]арена при соотношении реагентов 1:3 и 1:6 взаимодействия не происходит - количественно был выделен исходный каликсарен. Однако десятикратное увеличение количества фосфорилирующего реагента в реакционной смеси привело к образованию полного фосфита **22** в конформации *1,2,3-альтернат*.



В то же время при взаимодействии ЭХФ с тиакаликс[4]ареном **10** при различном соотношении реагентов был выделен пирофосфит **23** в конформации *1,2-альтернат*, в котором два атома фосфора соединяются кислородным мостиком через макроциклическое кольцо.

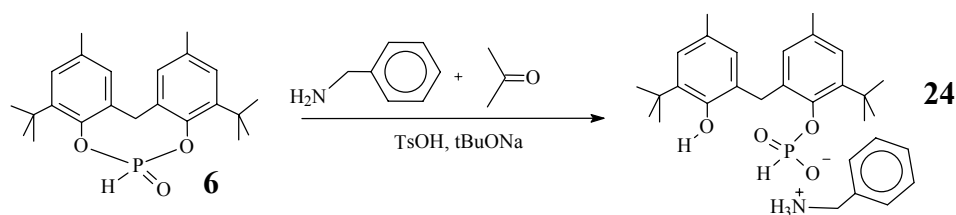


По-видимому, образование продукта **23** происходит через высоко реакционноспособный интермедиат - гидрофосфорильное производное. Наличие в макроцикле **10** только четырех соседних фенольных групп, в отличие от *n*-*tert*-

бутилкаликс[6]арена, привело к образованию пирофосфита, а не полного фосфита. Однако в результате увеличения размера молекулярной полости в соединении **10**, по сравнению с *n*-трет-бутилкаликс[4]ареном **8**, становится возможным образование мостиковой структуры (-O-) внутри макроцикла.

Следующим этапом работы стало исследование полученных гидрофосфорильных производных каликсаренов в реакциях Кабачника-Филдса и Пудовика. Однако первоначально целесообразным представлялось изучение в этих реакциях модельных гидрофосфорильных соединений (ГФС) на основе бисфенолов **6** и **7** с целью выяснения их реакционной способности и гидролитической устойчивости.

Проведение реакций в трехкомпонентной системе ГФС **6** - ацетон – бензиламин как в отсутствие катализаторов, так и с использованием кислотных (толуолсульфокислота, муравьиная кислота) или щелочных (*трет*-бутилат натрия) катализаторов привело к образованию соли **24** бензиламина и соответствующей кислоты на основе бисфенола, которая является продуктом гидролиза по одной из Р-О связей исходного фосфита **6**.



В аналогичных условиях фосфит **7** подвергался полному гидролизу с образованием исходного бисфенола **5**.

По аналогии с бисфенолами можно было ожидать, что фосфиты **17** и **20** на основе каликс[4]аренов также будут гидролитически неустойчивы и неактивны в реакциях Кабачника-Филдса и Пудовика. В то же время необходимо учитывать, что наличие макроциклической платформы может оказывать существенное влияние на химические свойства фосфорорганических производных.

Проведение реакций Кабачника-Филдса и Пудовика с макроциклами **17** и **20** в различных растворителях (1,4-диоксане, бензоле, толуоле) как в отсутствие катализаторов, так и с использованием кислотных (толуолсульфокислота) или щелочных (*трет*-бутилат натрия) катализаторов показало, что взаимодействия не происходит. Во всех случаях количественно было выделено исходное ГФС. Отметим, что в отличие от модельного бисфенола **6** гидролиза гидрофосфорильных производных **17** и **20** не наблюдалось.

Изучение химических свойств полученных каликс[4]аренов **17** и **20** на примере характерных для гидрофосфорильных соединений взаимодействий: с элементарной серой, хлористым тионилем, металлическим натрием и гидридом натрия – показало, что указанные соединения остаются инертными в реакциях, характерных для данного класса соединений.

Столь низкая реакционная способность каликс[4]аренов **17** и **20**, по-видимому, обусловлена влиянием на гидрофосфорильные группы макроциклической платформы, а также стерическим экранированием арильными фрагментами каликс[4]арена и атомом кислорода фосфорильной группы атома фосфора.

Следующим этапом нашей работы стало изучение в процессах мембранной экстракции серии ациклических α -аминофосфонатов **25-42** (табл.1) с различными алкоксильными радикалами и заместителями у α -углеродного атома с целью изучения закономерностей, связывающих структуру α -аминофосфонатов со скоростью мембранного транспорта кислотных субстратов на примере гликолевой кислоты. Соединения **30-34** были получены по реакции Кабачника-Филдса впервые, α -аминофосфонаты **37-42** любезно предоставлены профессором В.А.Альфонсовым, остальные были получены по литературным методикам.

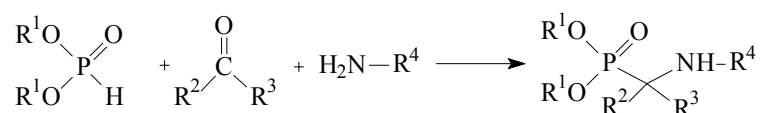


Таблица 1. α -Аминофосфонаты, изученные в качестве молекул-переносчиков.

	R ²	R ³	R ¹	R ⁴
25	-(CH ₂) ₄ -		-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ -Ph
26	-(CH ₂) ₅ -		-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ -Ph
27	-(CH ₂) ₅ -		-CH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉	-CH ₂ -Ph
28	-CH ₃	-CH ₃	-C ₁₀ H ₂₁	-CH ₂ -Ph
29	-H	-C ₄ H ₉	-CH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉	-CH ₂ -Ph
30	-(CH ₂) ₅ -		- <i>n</i> -C ₆ H ₁₁	-CH ₂ -Ph
31	-H	-H	- <i>n</i> -C ₆ H ₁₁	-CH ₂ -Ph
32	-H	-H	-C ₁₀ H ₂₁	-CH ₂ -Ph
33	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉	-CH ₂ -Ph
34	-H	-H	-CH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉	-CH ₂ -Ph
35	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉	-CH ₂ -Ph
36	-(CH ₂) ₄ -		-CH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉	-CH ₂ -Ph
37	-C ₇ H ₁₅	-H	-C ₁₀ H ₂₁	-CH(CH ₂ OH)C ₂ H ₅
38	-C ₉ H ₁₉	-H	-C ₁₀ H ₂₁	-CH(CH ₂ OH)C ₂ H ₅
39	-Ph	-H	-C ₈ H ₁₇	-CH(CH ₂ OH)C ₂ H ₅
40	4-C ₆ H ₅ -OCH ₃	-H	-C ₈ H ₁₇	-CH(CH ₂ OH)C ₂ H ₅
41	2-C ₆ H ₅ -OCH ₂ CHCH ₂	-H	-C ₈ H ₁₇	-CH(CH ₂ OH)C ₂ H ₅
42	2-C ₆ H ₅ -OCH ₂ Ph	-H	-C ₈ H ₁₇	-CH(CH ₂ OH)C ₂ H ₅

Жидкая мембрана представляла собой 1 М раствор α -аминофосфоната в *o*-нитрофенилоктиловом эфире, импрегнированный в поры тefлонового фильтра Millipore Type FA. Исчерпываемой фазой служил 0.1 М водный раствор гликолевой кислоты. В исследуемых системах индуцированный транспорт субстрата через мембрану протекал по схеме диализа, то есть под действием только градиента химического потенциала. По механизму массопереноса транспорт в данных системах следует классифицировать как индуцированный, то есть с участием соединения-переносчика, находящегося в мембранной фазе и способного к избирательному комплексообразованию с транспортируемым субстратом.

Установленные в результате исследования величины потока (J) и коэффициентов усиления потока ($\varepsilon = J/J_0$) гликолевой кислоты через жидкую мембрану, содержащую α -аминофосфонаты **25-42**, представлены в таблице 2 в порядке возрастания значений эффективности переносчика. В ней также приведены значения логарифма константы распределения α -аминофосфонатов **25-42** в двухфазной системе октанол/вода ($\log P$), характеризующие гидрофильность соединения. Сравнение величин массопереноса с данными предварительно проведенного «холостого» эксперимента, в котором была определена величина потока гликолевой кислоты через мембрану, содержащую только чистый растворитель, показало, что введение в мембрану α -аминофосфоната приводит к увеличению скорости транспорта субстрата в 10—620 раз.

Полученные кинетические результаты свидетельствуют об отсутствии общей зависимости скорости транспорта гликолевой кислоты от липофильности переносчика. Однако в ряду структурно подобных соединений (пары **34/32**, **35/28**, **33/29**, **37/38**, **25/36** и **26/27**), в которых варьируется только длина удаленных от центров комплексообразования алкоксильных радикалов, а также длина заместителей у α -углеродного атома наблюдается четкая тенденция увеличения скорости переноса при возрастании липофильности переносчика. Устойчивость комплексов α -аминофосфонатов с гликолевой кислотой зависит также от природы алкоксильных заместителей у атома фосфора. Наименьшую эффективность переноса гликолевой кислоты через липофильную мембрану продемонстрировали соединения **30** и **31** с объемными циклическими заместителями у атома фосфора. В случае структурно подобных α -аминофосфонатов **30/26** и **31/34**, которые отличаются лишь алкоксильными заместителями, при переходе от циклических к ациклическим заместителям транспортные свойства соединений возрастают. По-видимому, достаточно объемные циклические заместители создают стерическую загруженность для взаимодействия кислоты с фосфорильной группой аминоксифоната, что приводит к снижению константы связывания субстрата.

Таблица 2. Перенос гликолевой кислоты раствором соединения $(R^1O)_2P(O)-X-NHR^4$.

Перенос- чик	logP	X	R ¹	R ⁴	$J10^{-10}$, кмоль с ⁻¹ м ⁻²	ε
$J_0^{a)}$	-	-	-		0.09	1.0
31	4.26		н-C ₆ H ₁₁		0.89	9.9
30	6.49		н-C ₆ H ₁₁		2.3	25.5
40	7.62		C ₈ H ₁₇		2.5	30.0
41	10.37		C ₁₀ H ₂₁		2.8	33.3
42	11.36		C ₁₀ H ₂₁		4.2	50.0
25	3.55		C ₅ H ₁₁		4.2	50.0
39	7.54		C ₈ H ₁₇		5.3	63.3
37	11.60		C ₁₀ H ₂₁		5.8	70.0
36	6.66		CH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉		6.1	73.0
26	4.06		C ₅ H ₁₁		6.9	83.3
38	12.63		C ₁₀ H ₂₁		7.2	86.7
27	7.18		CH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉		7.8	93.3
35	5.99		CH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉		10.0	120.0
28	10.18		C ₁₀ H ₂₁		16.7	200.0
33	7.58		CH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉		18.9	226.7
31	7.06		CH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉		19.4	233.0
26	9.14		CH ₂ CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉		41.1	493.3
29	9.14		C ₁₀ H ₂₁		51.7	620.0

Кроме того, варьировались число и природа алкильных и арильных заместителей у α -углеродного атома α -аминофосфоната. Как видно из данных таблицы 2, заместители у α -углеродного атома оказывают неожиданно сильное влияние на величины потока гликолевой кислоты через мембрану, меняя их на порядок.

Низкую скорость транспорта проявляют α -аминофосфонаты с объемными ароматическими (39-42) или циклическими (25, 26, 30, 36) заместителями у α -атома углерода, причем при уменьшении размера цикла (26/25, 27/36) наблюдается снижение потока через мембрану. Следовательно, данные заместители не позволяют переносчику принять оптимальную для взаимодействия с α -гидроксикислотой конформацию (рис.3). При уменьшении объема и числа алкильных заместителей у α -атома углерода в молекуле переносчика скорость переноса возрастает.

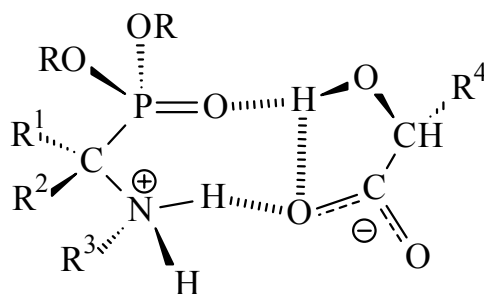


Рис.3. Структура комплекса α -аминофосфоната с α -гидроксикарбоновой кислотой.

Таким образом, при молекулярном дизайне и синтезе на основе α -аминофосфонатов синтетических рецепторов на α -гидроксикислоты необходимо учитывать, по крайней мере, два фактора: их липофильность и стерическую загруженность центров связывания. Варьирование числа и природы алкильных и арильных заместителей у α -углеродного атома в α -аминофосфонатах позволяет значительно изменять эффективность транспорта гликолевой кислоты через липофильные жидкие мембраны.

Далее был изучен индуцированный α -аминофосфонатами 34-41 мембранный транспорт ряда дикарбоновых и α -гидроксикарбоновых кислот с целью определения субстратной селективности и установления закономерностей, связывающих структуру изученных субстратов и рецепторов со скоростью массопереноса. В качестве субстратов были выбраны следующие биологически значимые кислоты: гликолевая, винная, миндальная, щавелевая, малоновая и янтарная. Для оценки влияния карбоксилатной функции на массоперенос карбоновых кислот исследуемыми переносчиками была изучена мембранная экстракция ацетата натрия.

Как видно из рисунков 4 и 5, для большинства изученных кислот коэффициенты усиления ε больше единицы и, следовательно, введение в мембранную фазу α -

аминофосфонатов **34-41** приводит к возрастанию скоростей переноса всех изучаемых субстратов, за исключением ацетата натрия.

Анализ полученных данных показывает, что из всех изученных субстратов наибольший коэффициент усиления потока наблюдается для высокогидрофильной щавелевой кислоты, и можно говорить о ее молекулярном распознавании α -аминофосфонатами **35-41**, которые увеличивают скорость ее переноса через липофильную жидкую мембрану более чем в 1000 раз.

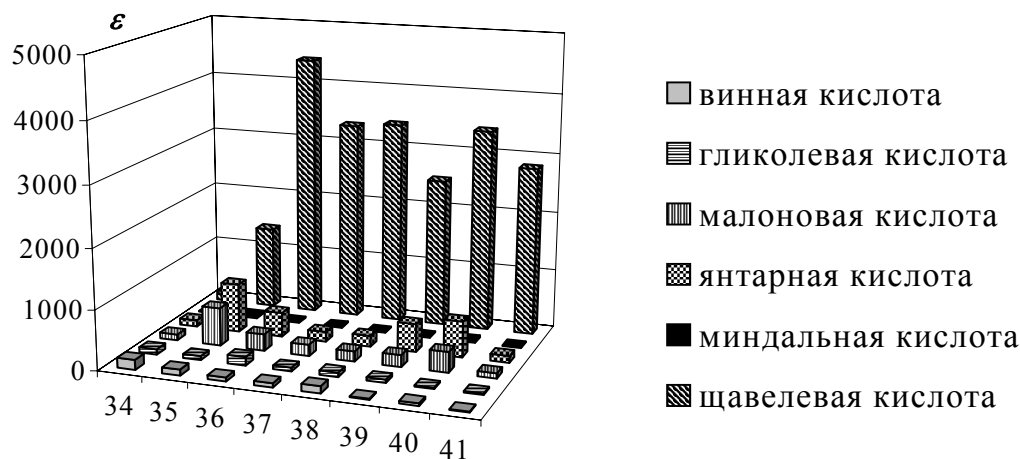


Рис.4. Коэффициенты усиления потока ряда органических кислот через жидкую импрегнированную мембрану, содержащую переносчики **34-41**.

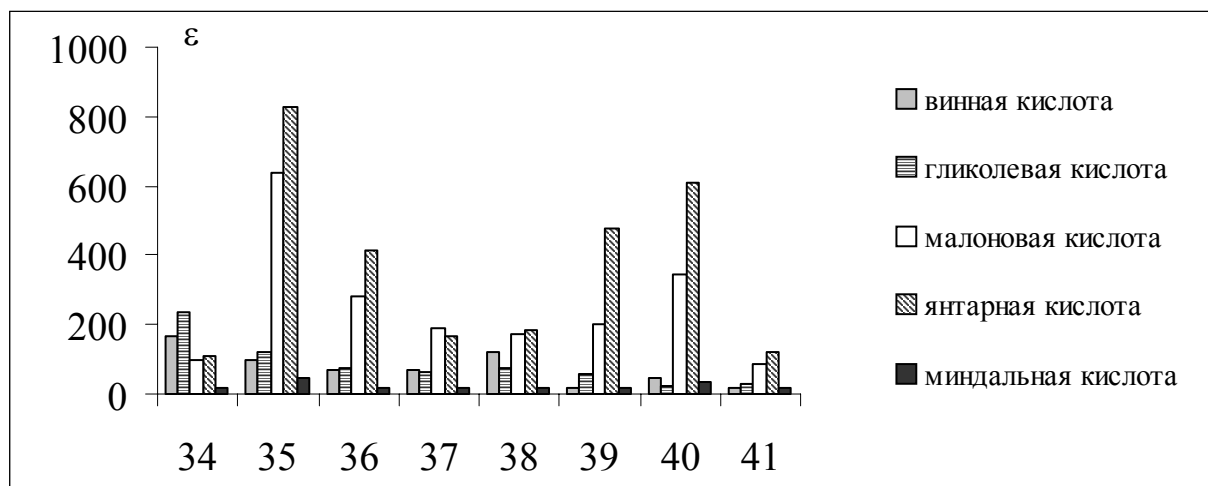


Рис.5. Коэффициенты усиления потока ряда органических кислот (исключая щавелевую кислоту) через жидкую импрегнированную мембрану, содержащую переносчики **34-41**.

Наименьшие коэффициенты усиления наблюдаются для наиболее липофильного из исследованных субстратов – миндальной кислоты, хотя следует отметить, что в ряду изученных кислот не наблюдается общей зависимости между коэффициентами усиления потока, с одной стороны, и липофильностью ($\lg P$) и силой (pK_a) кислот, с другой. В целом, из

всех изученных субстратов наиболее селективно и эффективно α -аминофосфонатами переносится щавелевая кислота.

В случае α -гидроксикислот четко прослеживается тенденция увеличения величин потока по мере уменьшения размера заместителя у α -углеродного атома кислоты в ряду кислот: миндальная < винная < гликолевая. Это согласуется с показанным ранее сильным влиянием стерической загруженности центров связывания в самих α -аминофосфонатах **34** < **35** < **36**, которое также неблагоприятно сказывается на величинах потока через мембрану.

Совершенно иное влияние электронных и стерических эффектов наблюдается в случае переноса щавелевой кислоты. Наибольший коэффициент усиления транспорта

наблюдается для α -аминофосфоната **36** с циклическими заместителями у α -углеродного атома, а при уменьшении числа алкильных заместителей в переносчике скорость транспорта резко падает в ряду **36**>**35**>>**34**. Следовательно, взаимная ориентация amino- и фосфорильной групп в переносчике, в отличие от гидроксикислот, не является фактором, определяющим устойчивость образующихся в мембранной фазе комплексов. Это свидетельствует о том, что фосфорильная группа, по-видимому, не участвует в связывании щавелевой кислоты аминоксифонатом.

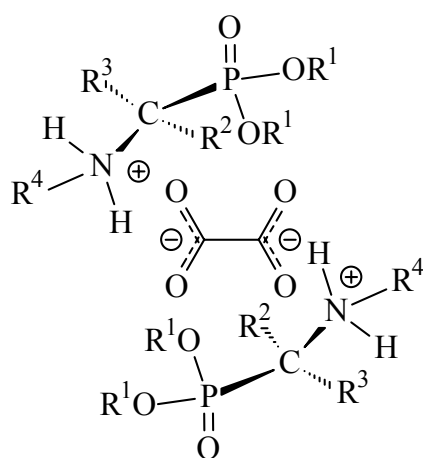


Рис.6. Предполагаемая структура комплекса α -аминофосфоната с щавелевой кислотой.

Спектрофотометрически был определен состав комплекса 2:1. По-видимому, гидрофильная молекула кислоты находится внутри псевдополости, образованной двумя аминоксифонатами (рис.6).

Основные результаты и выводы.

1. Синтезирован ряд новых α -аминофосфонатов с различными фрагментами у α -углеродного атома и с гидрофобными циклическими и ациклическими алкоксильными заместителями у атома фосфора. Показана возможность применения полученных соединений в качестве переносчиков α -гидрокси- и дикарбоновых кислот через жидкие липофильные мембраны.

2. Предложен новый подход к синтезу циклических гидрофосфорильных производных бисфенолов взаимодействием бис(1-гидрокси-4-метил-6-*трет*-бутилфенил)метана и бис(1-гидрокси-4-метил-6-*трет*-бутилфенил)сульфида с этиленхлорфосфитом.

3. Разработан метод синтеза циклических гидрофосфорильных соединений на основе каликс[4]аренов в конформации *1,2-альтернат*, в которых атом фосфора непосредственно присоединен к макроциклической платформе.

4. Синтезирован ряд новых фосфорорганических производных каликс[4]аренов, *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена и *n-трет*-бутилкаликс[6]арена. Обнаружено, что химические свойства циклических гидрофосфорильных соединений на основе каликсаренов принципиально отличаются от свойств диалкил(арил)фосфитов и зависят от природы макроциклической платформы. Установлено, что гидрофосфорильные производные каликс[4]аренов инертны в реакциях, характерных для этого класса соединений, тогда как фосфорорганические соединения на основе *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена проявили высокую реакционную способность.

5. Предложен новый способ синтеза 1,3-дизамещенного 2-гидроксиэтильными фрагментами *n-трет*-бутилкаликс[4]арена по реакции с бис-(2-хлорэтил)фосфитом.

6. Установлено влияние структурных факторов на скорость мембранного транспорта α -аминофосфонатами α -гидроксикислот. Показано, что транспортная способность α -аминофосфонатов зависит от их липофильности, от числа и размера заместителей у α -углеродного атома, а также от природы алкоксильных радикалов у атома фосфора.

7. Изучены комплексообразующие свойства ряда α -аминофосфонатов по отношению к некоторым ди- и α -гидроксикарбоновым кислотам методом мембранной экстракции. Определены кинетические зависимости и лимитирующие стадии процессов мембранного транспорта ряда биологически значимых кислот α -аминофосфонатами. Обнаружены условия, при которых происходит смена лимитирующей стадии процесса массопереноса.

8. Установлено, что дикарбоновые кислоты переносятся α -аминофосфонатами через жидкие липофильные мембраны эффективнее, чем α -гидроксикарбоновые. Обнаружено, что липофильные ациклические α -аминофосфонаты распознают щавелевую кислоту в ряду близких по структуре субстратов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Стойков И.И. Индуцированный α -аминофосфонатами мембранный транспорт дикарбоновых и α -гидроксикарбоновых кислот / И.И.Стойков, Н.А.Фицева, Л.Р.Ахметзянова, Л.И.Гафиуллина, И.С.Антипин, В.Ф.Желтухин, А.И.Девятерикова, В.А.Альфонсов // Изв. АН. Сер. хим. – 2004. – № 7. – С. 1517-1523.
2. Stoikov I.I. Membrane transport of the zwitterionic aromatic α -amino acids by α -aminophosphonates / I.I.Stoikov, N.A.Fitseva, I.S.Antipin, A.I.Konovalov // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 1999. - V. 144. – P. 839-840.

3. Фицева Н.А. Эффективные переносчики щавелевой кислоты на основе α -аминофосфонатов / Н.А.Фицева, И.И.Стойков, И.С.Антипин, В.А.Альфонсов // Сборник тезисов V Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург. – 2002. - С. 335.
4. Fitseva N.A. Novel carriers for dicarboxylic acids on the base of α -aminophosphonates. / N.A.Fitseva, I.I.Stoikov, I.S.Antipin, V.F.Zheltukhin, A.I.Devjaterikova, V.A.Alfonsov, A.I.Konovalov // Second international symposium “Molecular design and synthesis of supramolecular architectures”. - Kazan, Russia. – 2002. – P. 49.
5. Ахметзянова Л.Р. Новые переносчики дикарбоновых кислот / Л.Р.Ахметзянова, Н.А.Фицева, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Девятерикова, В.Ф.Желтухин, В.А.Альфонсов, А.И.Коновалов // Сборник тезисов III Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра КГУ «Материалы и технологии XXI века». – Казань. – 2003. - С. 13.
6. Stoikov I.I. Membrane transport of the zwitterionic aromatic α -amino acids by α -aminophosphonates / I.I.Stoikov, N.A.Fitseva, I.S.Antipin, A.I.Konovalov // Abstracts of XIVth International Conference On Phosphorus Chemistry XIVth-ICPC. - Cincinnati, Ohio USA. – 1998. – P. P09.
7. Фицева Н.А. Синтез гидрофосфорильных соединений на основе каликс[4]аренов / Н.А.Фицева, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Казань. - 2003. - С. 84.
8. Фицева Н.А. Синтез циклических гидрофосфорильных производных каликс[4]аренов / Н.А.Фицева, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов IV Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Саратов. - 2003. - С. 120.
9. Vershinina I.S. Phosphites on the base of calix[4]arenes / I.S.Vershinina, I.I.Stoikov, I.S.Antipin, N.A.Fitseva, A.I.Konovalov // Тезисы докладов Международной конференции, посвященной 50-летию института элементоорганических соединений им. Н. А. Несмеянова, “Modern trends in organoelement and polymer chemistry”. – Москва. – 2004. – P. 34.
10. Stoikov I.I. Novel distal hydrophosphoric compound on the basis of calix[4]arenes / I.I.Stoikov, I.S.Vershinina, I.S.Antipin, N.A.Fitseva, A.I.Konovalov // Тезисы докладов Международной конференции, посвященной 50-летию института элементоорганических соединений им. Н.А.Несмеянова, “Modern trends in organoelement and polymer chemistry”. – Москва. – 2004. – P. 53.